Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität

Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. M. Zindler

FIBRINOLYSE- UND KOMPLEMENTSYSTEM-PROFILE WÄHREND AORTOFEMORALER BYPASSIMPLANTATION

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hanns-Werner Fiedler

~~1981~~

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität

Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. M. Zindler

FIBRINOLYSE- UND KOMPLEMENTSYSTEM-PROFILE WÄHREND AORTOFEMORALER BYPASSIMPLANTATION

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hanns-Werner Fiedler

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Zindler

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Trobisch

Fibrinolyse- und Komplementsystem-Profile während aortofemoraler Bypassimplantation

H. J. Wüst (a)
H.-W. Fiedler (a)
H. Trobisch (b)
O. Richter (c)

Aus dem Institut für Anaesthesiologie (a) der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. M. Zindler,
dem Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionmedizin (b) der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. H. T. Brüster
und dem Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik (c) der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. H. J. Jesdinsky

Aortofemoraler Bypass und Fibrinolyse

H. J. Wüst
Institut für Anaesthesiologie
Moorenstr. 5
4000 Düsseldorf 1

Summary

In 51 patients undergoing either implantation of an aortofemoral bypass (38 patients) or of an saphenous bypass (13 patients) the fibrinolytic and complement system profiles were determined. Under the course of an aortofemoral bypass the plasminogen concentration decreased by 40%, alpha2-macroglobulin by 25%, the complement factor C3c by 20% and the complement factor C4 by 40%. Antithrombin III concentration remained stable until the third postoperative day. The alpha1-antitrypsin concentration increased postoperatively by 40% compared to the preoperative control. The concentrations of plasminogen, antithrombin III, alpha2-macroglobulin and complement factor C4 did not change in the patients undergoing saphenous bypass operation. Intraoperatively the complement factor C3c decreased by 20%, while alpha1-antitrypsin showed postoperatively an increase by 30%.

Anaesthesia (Neuroleptanaesthesia, Halothane- or continous thoracal Epiduralanaesthesia) had no influence on the fibrinolytic and complement system profiles. Neither could a correlation be shown between the intraoperative hemodynamic changes and the concentrations of the factors of the fibrinolytic and complement system.

Zusammenfassung

38 Patienten mit aortofemoraler Bypassoperation und als Vergleichsgruppe 13 Patienten mit Saphenabypassoperation wegen chronisch arterieller Verschlußkrankheit wurden unter drei verschiedenen Narkoseverfahren untersucht.

Es fand sich bei den aortofemoralen Bypässen ein Abfall der Konzentration von Plasminogen um 40%, alpha2-Makroglobulin um 25%, Komplementfaktor C3c um 20% und Komplementfaktor C4 um 40% während der Operation, Antithrombin III blieb über den gesammten Meßzeitraum bis 3 Tage postoperativ konstant und alpha1-Antitrypsin stieg postoperativ um 40% steil über den präoperativen Wert an.

Bei den Saphenabypässen blieb die Konzentration von Plasminogen, Antithrombin III, alpha2-Makroglobulin und Komplementfaktor C4 konstant, die von Komplementfaktor C3c fiel leicht um 20% ab, während alpha1-Antitrypsin einen starken postoperativen Anstieg um 30% wie auch bei den aortofemoralen Bypässen zeigte.

Die Wahl des Narkoseverfahrens hatte keinen Einfluß auf das Verhalten der Konzentrationen der einzelnen Parameter. Ebenso konnten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen den größeren intraoperativen hämodynamischen Veränderungen und den Konzentrationen nachgewiesen werden.

UNIV. LEIDEN FAC.

Einleitung

Vasoaktiver Stress kann durch das chirugische Trauma (20) durch die Stase in peripheren Gefäßen (12), durch hohe Blutverluste (9), durch Veränderungen des Säure-Basen Haushaltes und durch Hypoxie ausgelöst werden (8). Dadurch wird die Gerinnung, die Fibrinolyse und wahrscheinlich auch das Komplementsystem aktiviert.

Die Fibrinolyse wird, wie auch aus Abbildung 1 hervorgeht, durch verschiedene Stoffe aktiviert: 1. durch zellständige Gewebsaktivatoren, die in Lunge, Niere, Prostata und auch in den Gefäßendothelien (24) fixiert sind, 2. durch Faktor XII aus dem Gerinnungssystem zusammen mit einem noch unbekannten Cofaktor und 3. durch die Zweiphasenaktivierung, bei der sich aus der Streptokinase mit Plasminogen (PP) ein Komplex bildet, der dann die Umwandlung katalysiert (24,6). Diese besteht darin, daß aus der inaktiven Vorstufe des proteolytischen Enzyms Plasmin, dem Plasminogen, Plasmin wird. Dieses spaltet dann Fibrin bzw. Fibrinogen in Fibrinopeptide (Fibrinspaltprodukte) auf (18). Die Wirkung des Plasmins wird durch alpha1-Antitrypsin, Antithrombin III und alpha2-Makroglobulin gehemmt. Die beiden letztgenannten Stoffe sind auch Inhibitoren der Gerinnung und stellen ein Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse her (1,2,5,6,10,16).

Das Komplementsystem, über das im Körper Immunreaktionen induziert werden, wird durch Antigen-Antikörperkomplexe, aber auch durch Plasmin aktiviert. Diese Aktivierung kann entweder über die Umwandlung von C1 in $C\bar{1}$ oder den sogenannten „Alternate Pathway" erfolgen. Dieses ist in Abbildung 2 übersichtlich dargestellt (13,14).

Während der Implantation eines aortofemoralen Bypasses muß die Aorta abdominalis unterhalb der Nierenarterien für 1-2 Stunden aus dem Kreislauf ausgeschaltet werden. Bei Wiederfreigabe der Strombahn werden aus den Gefäßabschnitten, die aus der Zirkulation ausgeschaltet waren, akut hypoxische Stoffwechselprodukte ausgeschwemmt, die zu einer Laktatazidose führen. Zusätzlich kommt es vor der Präparation der Gefäße und bei Fertigstellung der Anastomose zu großen Blutverlusten.

Nach Wüst (21) ist bekannt, daß die verschiedenen Narkoseverfahren unterschiedliche Reaktionen an den Gefäßen und der Herzkreislauffunktion verursachen. Es stellt sich deshalb die Frage, ob das unterschiedliche Kreislaufverhalten in den einzelnen Narkoseverfahren einen Einfluß auf das Fibrinolyse- und Komplementsystem haben.

Patientengut und Methode

Bei 38 der 68 Patienten mit aortofemoraler Bypassoperation und 13 Patienten mit Saphena-Bypassoperationen wurden die Konzentrationen von Plasminogen, alpha1-Antitrypsin, Antithrombin III, alpha2-Makroglobulin,C3c und C4 im venösen Blut zu 10 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt, die aus den Tabellen 3-11 ersichtlich sind. Aus technischen Gründen war es leider nicht möglich die Parameter bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt zu messen. Die Konzentrationsbestimmungen wurden im Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf mit dem Verfahren der radialen Immundiffusion nach Mancini durchgeführt. Die Gruppenaufteilung und die biometrischen Daten sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Studie wurde an 68 Patienten mit elektiv implantiertem aortofemoralem Bypass wegen arterieller Verschlußkrankheit durchgeführt. Die Vergleichsgruppe bestand aus Patienten mit elektiv implantierten Saphenabypässen. Die Patienten wurden so ausgewählt, daß ihnen in der Reihenfolge der Anmeldung zur Operation das Narkoseverfahren nach Zufallszahlen nach Beachtung der Kontraindikationen für die Operation und das Narkoseverfahren zugeordnet wurde.

Die Narkoseverfahren, die prä-, intra- und postoperative Therapie mit Medikamenten und Infusionen wurde standardisiert durchgeführt. Die Narkosetechnik wurde früher bereits detailliert dargestellt (21). Alle Patienten erhielten vor Abklemmen der Aorta bzw. die Saphenabypässe vor Abklemmen unterhalb der Stenose einheitlich 5000 I.E. Heparin. Die Saphenabypässe bekamen keine Blut- und Plasmatransfusion. Die Infusionstherapie ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Der Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Narkosegruppen erfolgte mit der einfachen Varianzanalyse, das Verhalten der Konzentrationen während der Narkose und Operation wurde mit dem gepaarten T-Test auf Signifikanz zu charakteristischen Zeitpunkten untersucht.

Diese Ergebnisse sind in den Tabellen folgendermaßen gekennzeichnet:

p	0,05	n.s.	p	0,05	+
p	0,01	++	p	0,001	+++

Ergebnisse

1. Plasminogen

Bei den aortofemoralen Bypässen liegen die präoperativen Mittelwerte, wie aus Abbildung 3 (Tabelle 2, Tabelle 3) ersichtlich ist, im Normbere Nach Beginn der Operation fallen die Mittelwerte um 40% ab und erreichen am dritten postoperativen Tag die untere Grenze der Norm (10mg/100ml). An den ausgewählten Einzelbeispielen in Abbildung 4 erkennt man jedoch, daß der Konzentrationsabfall stark variiert und zu verschiedenen Zeiten stattfindet. Bei den Saphenabypässen dagegen bleibt der Mittelwert, wie aus Abbildung 5 (Tabelle 9) hervorgeht, konstant und im Normbereich. Die Mittelwerte der verschiedenen Narkosegruppen unterscheiden sich nicht

2. alpha1-Antitrypsin

Während der Operation fällt die mittlere Konzentration, wie aus Abbildung (Tabelle 4) zu ersehen ist, um 25% innerhalb des Normbereichs (Tabelle ab. In der postoperativen Phase steigt die Kurve über die obere Normgrenz (400mg/100ml) auf Werte, die 40% über den präoperativen Werten liegen, an. Von diesem Trend der Mittelwerte weichen die Einzelbeispiele in Abbildung 7 (Tabelle 9) nicht ab. Die Art der Narkose zeigt keinen Einfluß auf die Kurvenverläufe.

3. Antithrombin III

Die Mittelwerte sind in der Gruppe der AFB-Patienten (Abbildung 3, Tabelle 5) während und nach der Operation konstant und im Normbereich (Tabelle 2). Wie man an den Einzelbeispielen in Abbildung 4 sieht, setzt sich die Kurve aus zeitlich unterschiedlichen Konzentrationsanstiegen und -abfällen zusammen. Bei den Saphenabypässen nimmt der Antithrombinmittelwert geringfügig ab.(Abbildung 5 , Tabelle 10). Die unterschiedlichen Narkoseverfahren üben keinen nachweisbaren Einfluß aus.

4. alpha2-Makroglobulin

Die Mittelwerte bei den aortofemoralen Bypässen fallen während der Operation um 20% ab. Postoperativ stellt sich eine ansteigende Tendenz ein, wie aus Abbildung 6 ersichtlich ist (Tabelle 6).Die Beispiele in Abbildung 7 bestätigen diesen Verlauf. Die Konzentration bei den Saphenabypässen bleibt dagegen konstant (Abbildung 8 , Tabelle 10) und innerhalb des Normbereichs (Tabelle 2) . Ein Einfluß des Narkoseverfahrens wurde nicht festgestellt.

5. Komplementfaktor C3c

Der Mittelwert der C3c-Konzentration nimmt im Verlauf der Operation um 20% innerhalb des Normbereichs ab (Tabelle 2). Zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag beginnt er dann wieder anzusteigen. Diesen Verlauf zeigen die aortofemoralen Bypässe (Abbildung 9,Tabelle 7), die Einzelbeispiele (Abbildung 10) und die Saphenabypässe (Abbildung 11, Tabelle 11). Die Konzentration wurde durch das Narkoseverfahren nicht beeinflußt.

6. Komplementfaktor C4

Der zweite Komplementfaktor C4 nimmt im Mittel um 40% bei der AFB-Operation ab. Postoperativ zeigt sich eine wieder ansteigende Tendenz (Abbildung 9, Tabelle 8) . Dieser Verlauf wird durch die Einzelbeispiele in Abbildung 10 bestätigt. Bei den Saphenabypässen in Abbildung 11 (Tabelle 11) bleibt die Konzentration im Gegensatz zu C3c konstant. Die Änderungen der Mittelwerte liegen im Normbereich (Tabelle 2) . Bei den unterschiedlichen Narkosearten ergibt sich der gleiche Konzentrationsverlauf.

Diskussion

1. Die Fibrinolyse, Plasminogen, alpha1-Antitrypsin, Antithrombin III und alpha2-Makroglobulin

Die Untersuchungen ergaben den Konzentrationsabfall von Plasminogen und seiner Inhibitoren, alpha1-Antitrypsin und alpha2-Makroglobulin. Dies läßt auf einen Verbrauch dieser Glykoproteine schließen. Daraus kann man wiederum folgern, daß die Fibrinolyse während eines aortofemoralen Bypasses aktiviert wird. Erstaunlicherweise zeigen die Veränderungen an der arteriellen Strombahn durch das Abklemmen der Aorta keine Wirkung auf die Fibrinolyse, wie nach den einleitenden Überlegungen vermutet werden konnte. Genauso bleibt auch eine eindeutige Reaktion auf die Freigabe der Aorta, mit dem Ausschwemmen der sauren Metabolite und der Widerstandsänderung mit ihren Gegenregulationsmechanismen, aus. Die Gabe von 5000 I.E. Heparin zeigt ebenfalls keinen Effekt, der an den Mittelwerten deutlich zu erkennen wäre. Wie Highsmith (7) beschreibt, verstärkt Heparin die Bildung von stabilen Antithrombin III-Plasmin-Komplexen, durch die die Plasmin-Aktivität in sehr kurzer Zeit beinahe vollständig gehemmt wird. In unserm Fall ändert sich aber weder die Konzentration von Antithrombin III noch von Plasminogen. Dieses entspricht dem Ergebnis von Crawford et al. (2), der keine Korrelation zwischen der Antiplasminaktivität des Plasmas und der AT III-Konzentration finden konnte.

Der starke postoperative Anstieg der Konzentration von alpha1--Antitrypsin entspricht den Ergebnissen auch anderer Untersucher (6,16,2,5), die fanden, daß dieser Inhibitor, der auch andere Enzymsysteme, wie das Komplementsystem und die Gerinnung kontrolliert, nach einem „Reiz", wie z.B. einer Verletzung, Entzündung oder Aufregung in seiner Konzentration im Blut stark ansteigt (Early inflammatory protein). Es zeigt sich aber auch, daß die Konzentration erst nach der Operation und nicht in Minuten nach dem Trauma, wie es teilweise auch beobachtet wird, ansteigt. Der Charakter des Progressivinhibitors läßt sich an den auftrenden Veränderungen nicht erkennen(16).

alpha2-Makroglobulin wird in der Literatur als schnell reagierendes Antiplasmin beschrieben (1). Dies erklärt die sehr unterschiedlichen Verläufe bei den Patienten insofern, als die Fibrinolyse zu ganz verschiedenen Zeiten aktiviert bzw. inhibiert wird und so die Mittelwertkurve einen relativ schwachen Abfall der Konzentration anzeigt.

Störmer et al. (15) beschreiben die starke Abnahme von Hämatokrit und Blutviskosität während aortofemoraler Bypassoperationen durch Verdünnungseffekte infolge der Infusion von Elektrolyt- und kolloidalen Lösungen (15). Diese wirft nun auch bei vorliegenden Messungen die Frage auf, inwieweit die Konzentrationsabnahme durch Hämodilution entsteht.

Magora et al. stellten 1970 fest, daß eine Sedierung allgemein den Hämatokrit und den Hämoglobingehalt des Blutes und das Plasmagesamteiweiß absinken läßt (11). Halothan (4) und Droperidol (3) wirken sympathikolytisch über eine starke zentrale Sedierung bei gleichzeitiger Blockierung der Alpharezeptoren. Daraus resultiert eine Dilatation der Gefäße einschließlich der Arteriolen und Venolen und der hydrostatische Druck sinkt. Flüssigkeit strömt vom Extra- in den Intravasalraum und vermehrt so das Plasmavolumen. Die hohe thorakale Epiduralanaesthesie begünstigt ebenfalls eine Sympathikolyse des Gefäßsystems (21). Bei der Neuroleptanaesthesie wird die von Droperidol beschriebene Wirkung durch Fentanyl wieder aufgehoben, da dieses die Sympathikusaktivität in der angewendeten Dosierung steigert (17).

Unter Berücksichtigung dieser Befunde muß man davon ausgehen, daß bei gleicher Konzentration der einzelnen Faktoren erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmenge an Plasminogen, alpha1-Antitrypsin etc. zwischen den untersuchten Narkoseverfahren bestehen. Es ist deshalb zu vermuten, daß die beobachtete Änderung der Konzentrationen im Fibrinolyse- und Komplementsystem während der Epiduralanaesthesie Folge einer Verdünnung sind, während einer Halothan- und Neuroleptanaesthesie aber durch einen Verlust bedingt sein dürften. Hierin dürfte auch die Erklärung dafür liegen, daß bei den Patienten der Neuroleptgruppe am ersten postoperativen Tage zwar Infiltrate der Lungen häufiger als nach Epidural- bzw. Halothananaesthesie beobachtet

wurden (Tabelle 12), sich aber eine Korrelation zwischen der Änderung der Konzentration der Fibrinolysefaktoren und der Häufigkeit von Lungeninfiltraten nicht nachweisen ließ.

Ein weiterer Aspekt neben dem Verbrauch und der Hämodilution durch Infusionslösungen sowie der Sympathikolyse ist der Verlust von Fibrinolysefaktoren. Wandall (20) kommt zu dem Ergebnis, daß es sich um einen Verlust in den Extravasalraum handelt. Durch eine Permeabilitätsänderung der Gefäße entsteht ein Plasmaverlust in das Interstitium. Der transperitoneale Zugang bei der AFB-Operation führt durch die Exenteration des Darmes für ein bis zwei Stunden zu Durchblutungsstörungen und in deren Folge zu Eiweißverlusten in die Darmwand und das Darmlumen. Die Saphenabypassoperation ist dagegen ein wesentlich geringeres chirurgisches Trauma. Deshalb laufen die oben beschriebenen Vorgänge nicht ab, so daß die Parameter konstant bleiben. Nur alpha1-Antitrypsin steigt als „Early inflamatory protein" postoperativ.

2. Das Komplementsystem, Komplementfaktor C3c und C4

Die Mittelwerte der Komplementfaktorkonzentrationen von C3c und C4 zeigen einen intraoperativen Abfall, der bei C3c stärker ausfällt als bei C4. Nach Opferkuch et al. (13) bedeutet dies, daß das Komplementsystem bei den aortofemoralen Bypässen sowohl auf dem klassischen Weg (paralleler Abfall von C3c und C4) als auch über den „Alternate Pathway" oder auch „Bypass-System" genannt (alleiniger Abfall von C3c) aktiviert wird. Bei den Patienten, denen ein Saphenabypass implantiert wurde, bedeutet der alleinige Abfall von C3c, daß die Aktivierung nur über den „Alternate Pathway" erfolgt. Daraus muß man schließen, daß bei der AFB-Operation entweder immunologische Prozesse ablaufen, die durch Antigen-Antikörperkomplexe über die Umwandlung von C1 in $C\bar{1}$ das Komplementsystem aktivieren, oder Plasmin an dieser Stelle angreift. Zusätzlich scheint aber auch eine unspezifische Aktivierung über den „Alternate Pathway" zu erfolgen. So könnte z.B. auch durch das Zymosan Plasmin

aktiviert werden. Der genaue Zündungsmechanismus ist aber bis heute unklar, denn es können eine Vielzahl weiterer Stoffe wie Lipopolysaccharid, Inulin, Dextran und Erytrocytenmembranen das „Bypass-System" aktivieren. Bei den Saphenabypässen findet offensichtlich, wie oben schon erwähnt, nur eine Aktivierung auf diesem Wege statt.

Die Aufgabe des Komplementsystems und damit gleichzeitig auch die Wirkung, die das System nach seiner Aktivierung auslöst, ist einmal die Abwehr und Vernichtung von Fremdzellen (Bakterien,Viren), und auch, bei unseren Fällen vor allen Dingen, die Retraktion und die Beschleunigung der Lyse von Blutgerinnseln durch das Komplementsystem. Die Retraktion des Gerinnsels entsteht durch die Ausschleusung biogener Amine (Histamin,Serotonin) und Nukleotiden aus den Thrombocyten. Die Lyse wird dadurch beschleunigt, daß bei fortschreitender Komplementreaktion aktivierter Faktor C8 entsteht, der Einfluß auf die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin hat. Daraus entsteht eine Rückkopplung zur Fibrinolyse (13).

Bei der Deutung der Konzentrationsabnahme von C3c und C4 muß aber auch die Hämodilution und der Verlust wie in Abschnitt 1 bei der Fibrinolyse berücksichtigt werden. Wie bei Plasminogen und seinen Hemmstoffen tritt hier eine Verdünnung infolge der Infusion von Elektrolyt- und kolloidalen Lösungen ein. Außerdem kommt es über die Wundflächen und die Exenteration des Darms zu Eiweißverlusten, d.h. zum Verlust von Komplementfaktoren.

Die verschiedenen Narkoseverfahren haben, wie Wüst (21,22) nachgewiesen hat, unterschiedlichen Einfluß auf die Herzkreislauffunktion und das Blutvolumen. Auf Grund der vorliegenden Untersuchung bleibt aber unklar, warum sie keine unterschiedliche Wirkung auf die Fibrinolyse und das Komplementsystem haben. Dabei konnte auch von Bedeutung sein, daß die interindividuellen Unterschiede in der Reaktion der beiden Systeme so groß sind, daß dahinter der Einfluß von Narkose und Operation verdeckt wird. Auf Grund der Bedeutung der nachgewiesenen Veränderung, ist die Untersuchung weiterer Patienten nötig.

Literatur

1. Barret, A.J., Stenberg, P.M. (1973):
The interaction of alpha2-Macroglobulin with proteinases.
Biochem. J. 133, 709

2. Crawford, G.P., Ogston, D., Douglas, A.S. (1976):
The contribution of plasma proteinaseinhibitors to antiplasmin activity in man.
Clin. Sci. 51, 215

3. Deligne, P. (1968):
Pharmacology of Butyrophenones.
Ann. Anesthesiol. Fr. 9, 38

4. Deutsch, S., Linde, H.W., Dripps, R.D., Price, H.L. (1962):
Circulatory and respiratory actions of halothane in man.
Anesthesiology 23, 631

5. Grob, P.J. (1976):
alpha1-Antitrypsin. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 38, 95

6. Heimburger, N., Trobisch, H. (1971):
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Angew. Chem. 83, 89

7. Highsmith, R.F., Rosenberg, R.D.
The inhibition of human Plasmin by human Antithrombin-Heparin Cofactor (AT III).
J. Biol. Chem. 249

8. Kurt, T.L., Genton, E. (1974):
Fibrinolytic responses under alteration of acid-base balance and hypoxia.
J. Trauma 14, 779

9. Leandoer, L. (1968):
Fibrinogen after massive haemorrhage.
Acta Chir. Scand. 390, 1

10. Lemken, W. (1978):
Konzentrationsänderungen von Plasminogen, alpha1-Antitrypsin, alpha2-Makroglobulin Komplementfaktor C3c und C4 im Plasma von Patienten mit beginnender globaler pulmonaler Insuffizienz (Schocklunge).
Dissertation der Medizinischen Fakultät d. Universität Düsseldor

11. Magora, F., Herskko, C., Aronson, H.B. (1970):
The effect of electrical sleep on the viscosity of blood.
Br. J. Anaesth. 42, 1085

12. Massion, W.H., Peschl., L., Blümel, G. (1972):
Proteases and antiproteases in experimental low-flow states.
Adv. Exp. Med. Biol. 23, 381

13. Opferkuch, W., Schmidt, U. (1976):
Komplementsystem.
In: Vorlaender, K.O. (Hrsg.): Praxis der Immunolgie. Stuttgart: Thieme Verlag

14. Rother, K. (1974):
Komplement-Biochemie und Pathologie.
Darmstadt: Steinkopf-Verlag

15. Störmer, B., Wüst, H.J., Sandmann, W., Kremer, K. (1978):
Der Effekt von Operation, Narkose und Blutviskosität auf die Hämodynamik während der aortofemoralen Bypassoperation.
Anästhesist 27, 76

16. Streuli, R., Grob, P.J. (1972):
Die diagnostische Bedeutung des alpha1-Antitrypsins.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102, 398

17. Tauberger, G., Schulte am Etsch, J., Steinringer, W. (1975):
Der Einfluß kombinierter Narkosen mit Halothan und Neuroleptanalgesie auf die präganglionäre Sympathikusaktivität, das Atemzentrum und den Kreislauf.
Anästhesist 24, 491

18. Rick, W. (1974):
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

19. Robbins, K.C., Summaria, L. (1971):
Biochemistry of fibrinolysis.
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica Suppl. 47, 9

20. Wandall, J.H. (1974):
Concentrations of serum proteins during and immediately after surgical trauma.
Acta Chir. Scand. 140, 171

21. Wüst, H.J. (1980):
Veränderungen der Herz-Kreislauffunktion während aortofemoraler Bypassoperationen. Vergleich der Wirkung der Neurolept-, Haloth und der kontinuierlichen Epiduralanästhesie.
Habilitationsschrift der hohen medizinischen Fakultat der Universität Düsseldorf

22. Wüst, H.J., Feiereis, H.W., Sandmann, W., Florack, G. (1981):
Blutvolumen bei aortofemoralen Bypassoperationen. Vergleich der Beeinflussung durch kontinuierliche thorakale Epiduralanästhesi Halothannarkose und Neuroleptanästhesie.
Anästhesist (im Druck)

23. Wüst, H.J., Godehardt, E., Günter, D., Sandmann, W., Zumfelde, (1980):
Modifying effects of anaesthesia on the postoperative pulmonary function in patients undergoing an aorto-femoral bypass operati Comparison between Neuroleptanaesthesia, Halothane- and continu thoracic epidural anaesthesia.
In: Wüst, H.J., Zindler, M.: Neue Aspekte in der Regionalanästh Anästhesiologie und Intensivmedizin Vol. 124, Berlin, Heidelber New York: Springer-Verlag

24. Yao, I.S.T., Bergan, J.J., Kwaan, H.C. (1974):
Quantitation of fibrinolytic activity in venous and prosthetic arterial grafts.
Arch. Surg. 109, 163

Tabelle 1

Verteilung der biometrischen Daten:
Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, der Gesamtinfusionsmenge, der Volumenersatzmenge, der Elektrolytlösungsmenge und der Narkosedauer
Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

Operation	AFE			Saphenabypass	
Narkoseverfahren	NLA	HALOTHAN	EPIDURAL	NLA	EPIDURAL
n	17	10	11	7	6
männl./weibl.	14/3	9/1	11/0	7/0	5/1
Alter (Jahre)	56,3 ± 6,3	63,3 ± 12,5	55,6 ± 12,0	48,9 ± 13,3	53,0 ± 7,3
Größe (cm)	171 ± 9	172 ± 3	174 ± 14	175 ± 6	170 ± 4
Gewicht (kg)	70,5 ± 7,9	69,8 ± 10,7	73,7 ± 8,4	79,1 ± 8,0	71,8 ± 8,8
Narkosedauer (Std.)	5,41 ± 1,09	5,48 ± 1,39	5,15 ± 0,88	4,85 ± 1,26	4,83 ± 0,84
Infusionsmenge (ml)	6170 ± 1019	6174 ± 1047	6596 ± 1120	3580 ± 954	3980 ± 998
davon:					
Volumenersatz (ml) (Humanalbumin, Plasma, Blut)	2182 ± 882	2140 ± 846	2007 ± 639		
Elektrolytlös. (ml)	3988 ± 1035	4034 ± 1003	4589 ± 1084		

Tabelle 2

Normbereiche von Plasminogen, alpha1-Antitrypsin, Antithrombin III, alpha2-Makroglobulin,Komplementfaktor C3c und Komplementfaktor C4 (10,8)

Plasminogen	alpha1-Antitrypsin	Antithrombin III	alpha2-Makroglobulin	C3c	C4
mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml
10-30	200-400	18-39	150-350	50-120	20-50

Tabelle 3

Plasminogen

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	16,1 ± 3,2	14		17,4 ± 7,1	9		14,5 ± 3,2	12	
Narkoseende	11,9 ± 2,6	17	+++	13,1 ± 4,2	8	+	10,7 ± 3,5	14	+
1. postop. Tag	11,5 ± 3,4	19	+++	10,5 ± 1,7	10	+	10,7 ± 3,4	15	+++
2. postop. Tag	10,5 ± 3,3	13	+++	7,8 ± 0,6	6	+++	10,0 ± 3,8	12	+++
3. postop. Tag	9,7 ± 1,8	7	+	7,8 ± 1,2	4	+	9,7 ± 2,0	8	++

Tabelle 4

alpha1-Antitrypsin

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	358,5 ± 86,8	14		318,7 ± 157,6	9		348,3 ± 167,7	12	
Narkoseende	253,2 ± 60,6	17	+++	255,6 ± 102,4	8	n.s.	246,5 ± 158,5	14	++
1. postop. Tag	365,5 ± 108,3	19	n.s.	297,0 ± 81,6	10	n.s.	337,2 ± 160,0	15	n.s.
2. postop. Tag	443,9 ± 160,3	13	+	349,0 ± 118,1	6	n.s.	515,8 ± 145,5	12	++
3. postop. Tag	535,4 ± 108,9	7	+	498,3 ± 10,6	4	+	505,2 ± 117,8	8	++

Tabelle 5

Antithrombin III

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	38,3 ± 17,9	14		23,9 ± 10,2	9		31,9 ± 13,2	12	
Narkoseende	32,3 ± 13,0	17	+	21,0 ± 3,2	8	n.S.	25,9 ± 12,6	14	++
1. postop. Tag	32,5 ± 13,3	19	n.s.	21,8 ± 7,3	10	+	27,3 ± 12,2	15	+
2. postop. Tag	34,6 ± 10,0	13	n.s.	22,0 ± 7,3	6	n.s.	28,3 ± 12,3	12	+
3. postop. Tag	36,6 ± 8,2	7	+	24,3 ± 9,4	4	++	22,4 ± 5,9	8	n.s.

Tabelle 6

alpha2-Makroglobulin

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	264,2 ± 72,4	14		265,8 ± 55,4	9		239,8 ± 73,2	12	
Narkoseende	207,0 ± 45,6	17	++	210,0 ± 57,8	8	+	192,8 ± 59,8	14	n.s.
1. postop. Tag	193,2 ± 49,6	19	++	204,0 ± 31,4	10	++	194,2 ± 58,2	15	n.s.
2. postop. Tag	211,0 ± 57,8	13	n.s.	203,2 ± 34,2	6	+	196,2 ± 58,8	12	n.s.
3. postop. Tag	242,6 ± 78,6	7	n.s.	230,6 ± 20,4	4	n.s.	182,2 ± 46,6	8	n.s.

Tabelle 7

C3c

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	91,2 ± 18,8	14		81,4 ± 20,8	9		81,0 ± 15,4	12	
Narkoseende	63,6 ± 13,0	17	+++	61,0 ± 12,4	8	+	56,0 ± 8,8	14	+++
1. postop. Tag	63,0 ± 10,8	19	+++	52,2 ± 12,0	10	++	63,8 ± 13,8	15	+++
2. postop. Tag	69,2 ± 15,8	13	++	51,0 ± 7,4	6	+	62,4 ± 14,2	12	++
3. postop. Tag	65,0 ± 9,6	7	+	59,0 ± 4,6	4	n.s.	66,4 ± 11,8	8	n.s.

Tabelle 8

C4

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

AFB

Narkoseverfahren	NLA			HALOTHAN			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	46,7 ± 12,9	14		38,9 ± 18,1	9		46,9 ± 16,0	12	
Narkoseende	32,4 ± 11,8	17	+++	30,1 ± 10,3	8	n.s.	29,4 ± 15,3	14	+++
1. postop. Tag	25,5 ± 14,7	19	+++	17,7 ± 7,7	10	++	27,5 ± 15,4	15	+++
2. postop. Tag	30,7 ± 16,0	13	+++	17,5 ± 10,4	6	+	25,8 ± 16,1	12	+++
3. postop. Tag	23,8 ± 6,4	7	++	27,7 ± 13,0	4	n.s.	31,1 ± 17,0	8	++

Tabelle 9

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

Saphenabypass

Narkoseverfahren	Plasminogen						alphal-Antitrypsin					
	NLA			EPIDURAL			NLA			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	15,2 ± 1,5	8		16,6 ± 3,6	5		372,1 ± 94,6	8		235,0 ± 80,0	5	
Narkoseende	12,9 ± 1,6	7	n.s.	11,1 ± 2,4	4	n.s.	266,8 ± 39,6	7	+	205,7 ± 106,7	4	n.s.
1. postop. Tag	12,5 ± 2,3	6	+	12,3 ± 2,4	4	+	463,7 ± 91,9	6	n.s.	266,2 ± 151,0	4	n.s.
2. postop. Tag	14,3 ± 1,3	4	+				489,2 ± 280,0	4	n.s.			

Tabelle 10

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s

Saphenabypass

Narkoseverfahren	Antithrombin III						alpha2-Makroglobulin					
	NLA			EPIDURAL			NLA			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	38,3 ± 11,1	8		43,0 ± 16,3	5		216,6 ± 99,6	8		217,6 ± 62,4	5	
Narkoseende	34,1 ± 12,7	7	n.s.	29,7 ± 15,6	4	n.s.	190,8 ± 57,4	7	n.s.	197,4 ± 84,2	4	n.s.
1. postop. Tag	31,0 ± 11,0	6	n.s.	31,0 ± 13,6	4	n.s.	189,6 ± 63,0	6	n.s.	155,4 ± 8,4	4	++
2. postop. Tag	30,0 ± 14,7	4	n.s.				222,4 ± 64,2	4	n.s.			

Tabelle 11

Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabreichungen s

Saphenabypass

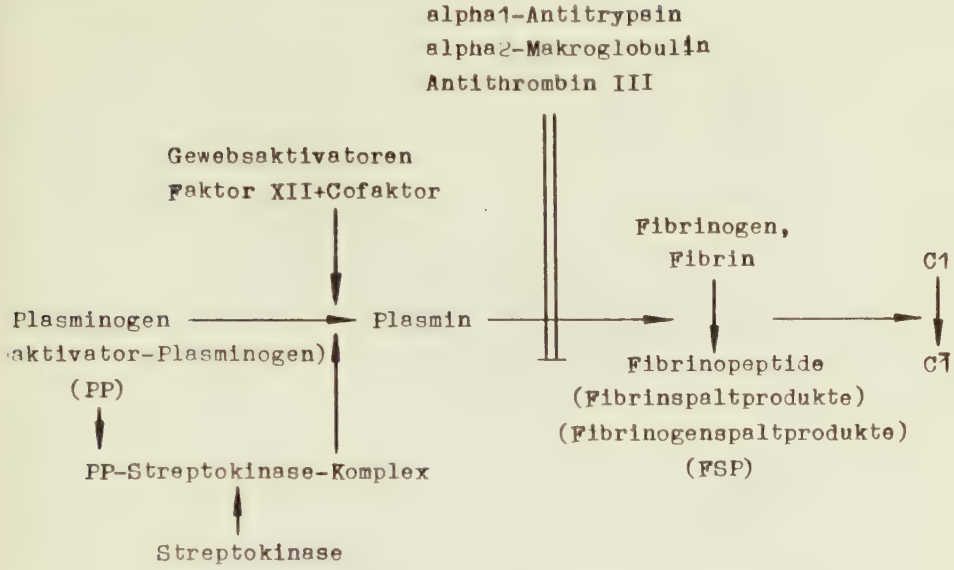
Narkoseverfahren	C3c						C4					
	NLA			EPIDURAL			NLA			EPIDURAL		
Zeitpunkte	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p	$\bar{x} \pm s$ mg/100 ml	n	p
präoperativ	78,2 ± 14,4	8		81,2 ± 10,2	5		43,2 ± 14,5	8		39,0 ± 13,6	5	
Narkoseende	62,8 ± 12,2	7	++	56,4 ± 9,6	4	n.s.	35,0 ± 12,0	7	n.s.	41,5 ± 20,9	4	n.s.
1. postop. Tag	70,2 ± 7,6	6	n.s.	76,4 ± 14,8	4	n.s.	40,5 ± 13,8	6	n.s.	42,5 ± 19,8	4	n.s.
2. postop. Tag	83,4 ± 19,2	4	n.s.				53,0 ± 6,4	4	n.s.			

Tabelle 12

Anzahl der Patienten, bei denen postoperativ Lungeninfiltrate aufgetreten sind, aufgeschlüsselt nach Narkoseverfahren

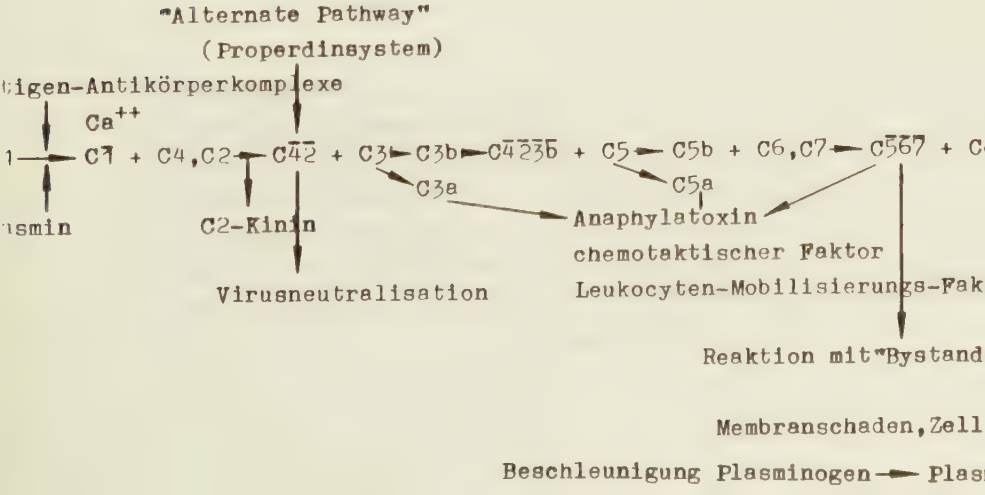
A F B			
	NLA	HALOTHAN	EPIDURAL
n	10	3	1

bbildung 1 Die Fibrinolyse



bbildung 2 Das Komplementsystem

C1 bedeutet C1 aktiviert



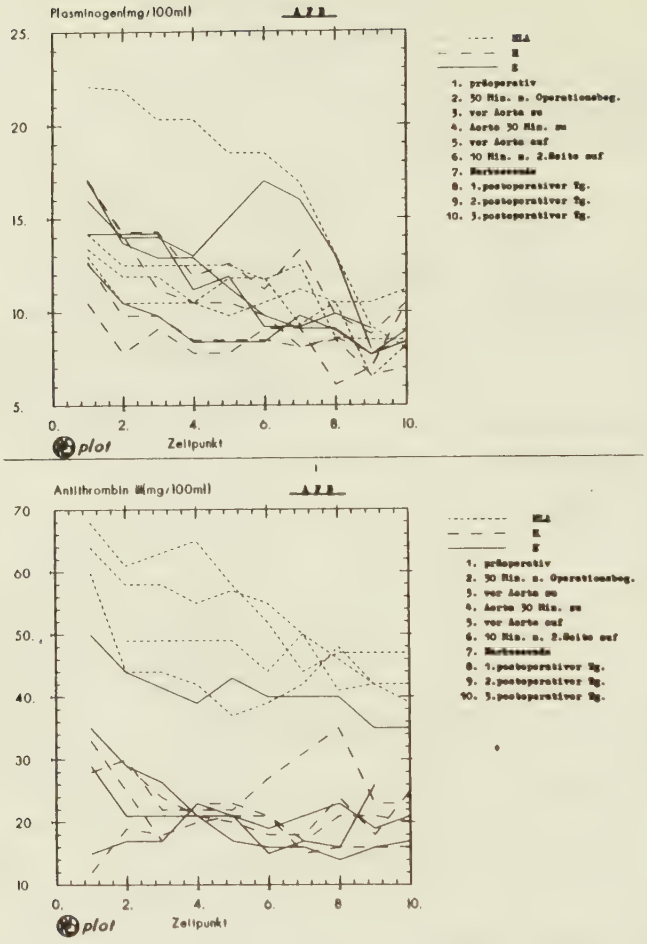


Abbildung 4: Darstellung von Verläufen der Plasminogen- und Antithrombin III-Konzentration bei einzelnen Patienten während und nach der aortofemoralen Bypassimplantation. Der Konzentrationsabfall, der bei der Plasminogen-Konzentration im Mittel entsteht, variiert stark und findet zu verschiedenen Zeiten statt. Die konstante Mittelwertkurve der Antithrombin III-Konzentration setzt sich aus sehr stark streuenden Werten zusammen.

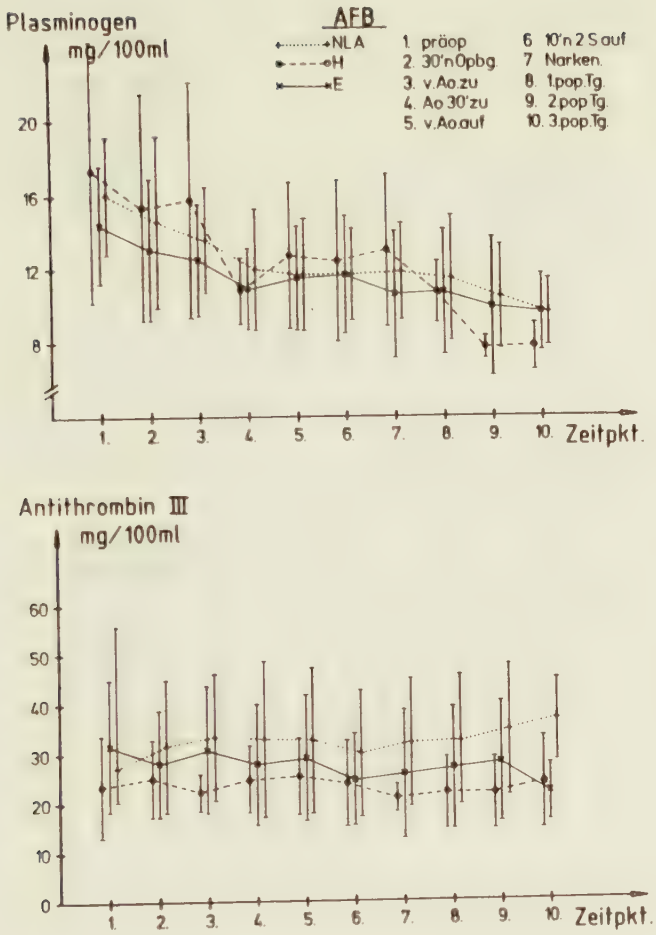


Abbildung 3: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der Plasminogen- und Antithrombin III-konzentration während und nach aortofemoraler Bypassimplantation.
Die Plasminogen-Konzentration nimmt kontinuierlich um 40% ab, die Antithrombin III-Konzentration bleibt im gesammten Meßzeitraum konstant.

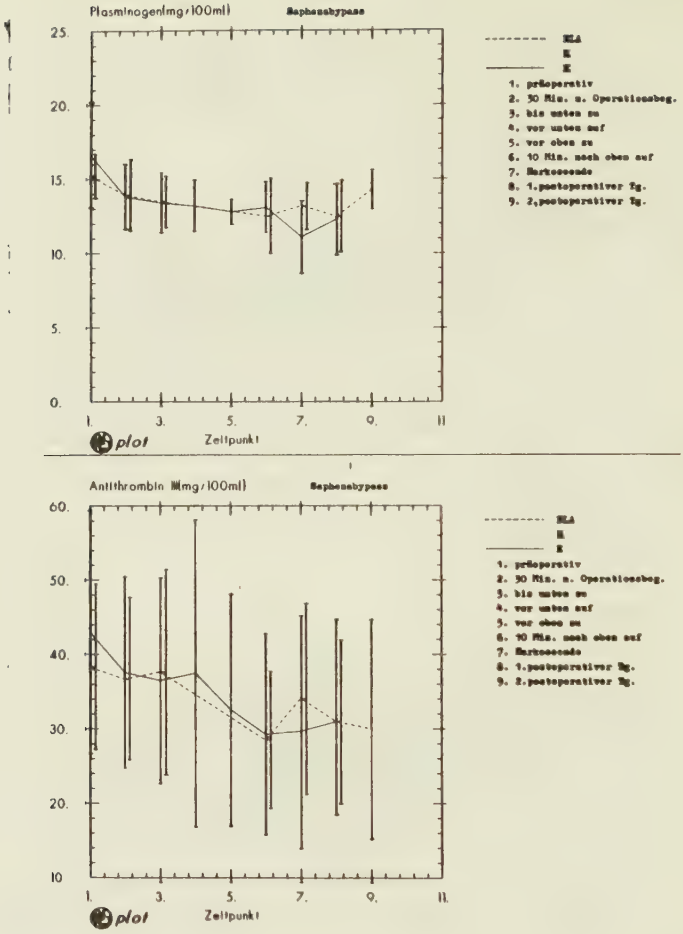


Abbildung 5: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der Plasminogen- und Antithrombin III-Konzentration während und nach Saphenabypassimplantation.
Die Plasminogen-und Antithrombin III-Konzentration bleibt im Meßzeitraum konstant.

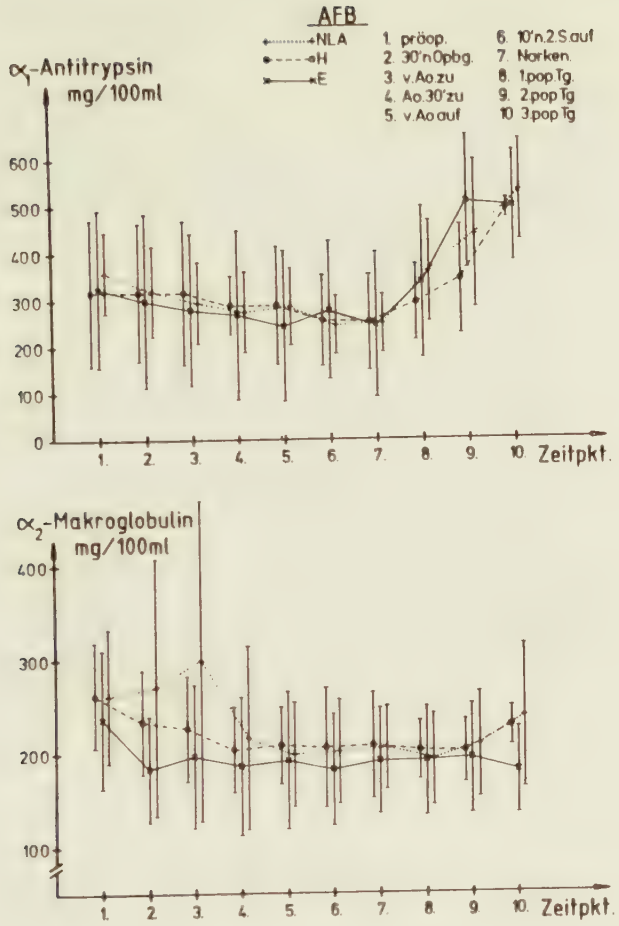


Abbildung 6: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der alpha1-Antitrypsin- und alpha2-Makroglobulin-Konzentration während und nach aortofemoraler Bypassimplantation. Die alpha1-Antitrypsin-Konzentration steigt postoperativ um 40% steil über den präoperativen Wert an, die alpha2-Makroglobulin-Konzentration nimmt im Meßzeitraum um 25% ab.

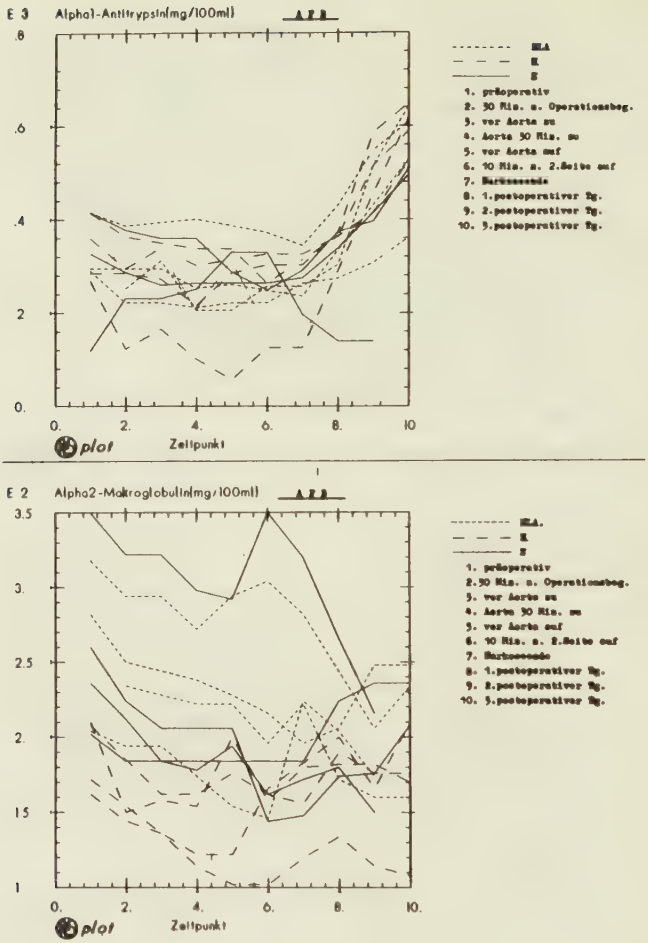


Abbildung 7: Darstellung von Verläufen der alpha1-Antitrypsin- -und alpha2-Makroglobulin-Konzentration bei einzelnen Patienten während und nach der aortofemoralen Bypassimplantation. Die Kurvenverläufe der alpha1-Antitrypsin-Konzentration zeigen einen einheitlichen postoperativen Anstieg und bestätigen damit den Mittelwertkurvenverlauf. Die alpha2-Makroglobulin-Konzentration streut zwischen den Patienten über einen weiten Bereich, die sich hier zeigende Gruppierung bei den Narkoseverfahren ist bei den Mittelwerten statistisch nicht signifikant.

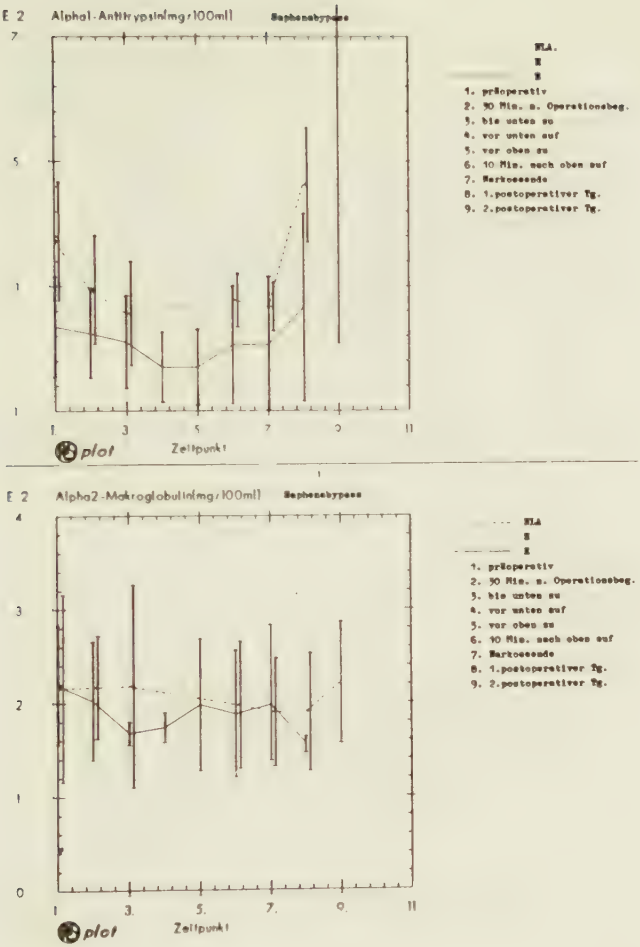


Abbildung 8: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der alpha1-Antitrypsin- und alpha2-Makroglobulin-Konzentration während und nach Saphenabypassimplantation.
Die alpha1-Antitrypsin-Konzentration steigt postoperativ steil um 20% an. Die alpha2-Makroglobulin-Konzentration bleibt hier konstant.

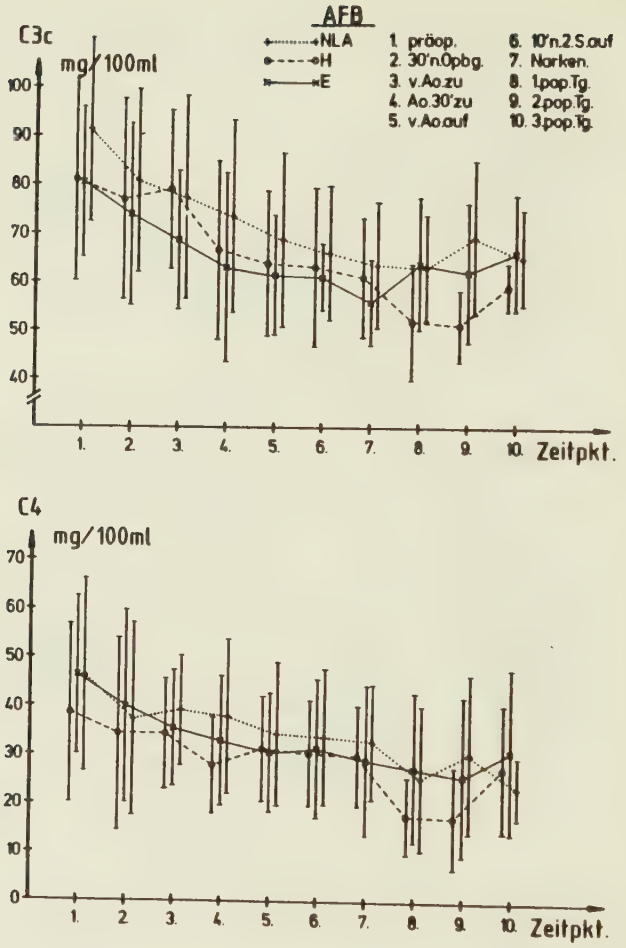


Abbildung 9: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der Komplementfaktor C3c- und Komplementfaktor C4-Konzentration während und nach aortofemoraler Bypassimplantation.
Die Komplementfaktor C3c-Konzentration fällt leicht um 20% ab, die Komplementfaktor C4-Konzentration fällt um 40% kontinuierlich während der Operation ab, und zeigt postoperativ wieder ansteigende Tendenz.

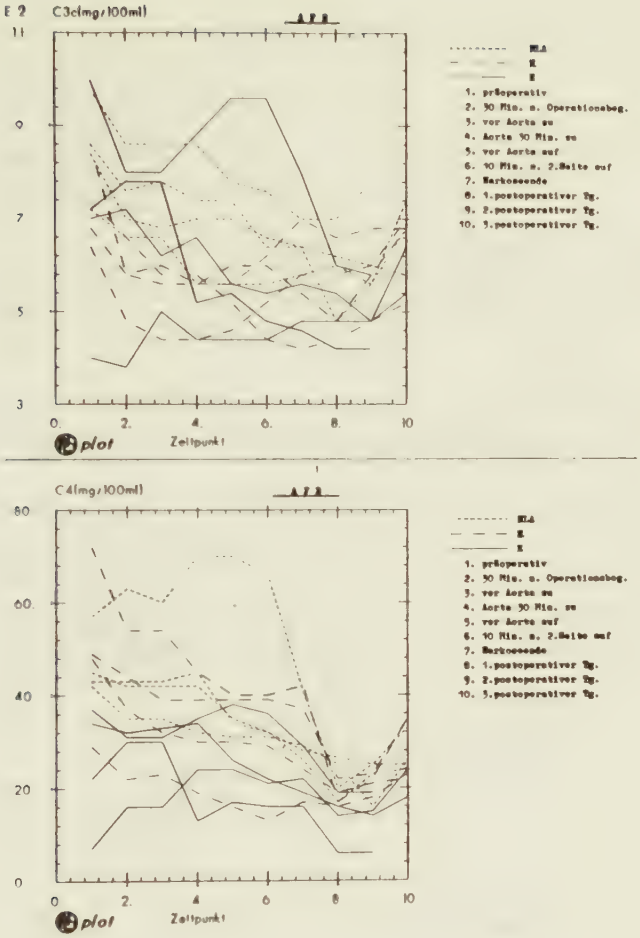


Abbildung 10: Darstellung von Verläufen der Komplementfaktor C3c- und Komplementfaktor C4-Konzentration bei einzelnen Patienten während und nach der aortofemoralen Bypassimplantation. Die Komplementfaktor C3c-Konzentration streut zwischen den Patienten stark, aber zeigt beim einzelnen den intraoperativen Abfall wie der Mittelwert. Die Komplementfaktor C4-Konzentration streut präoperativ zwischen den Patienten in einem weiteren Bereich als bei Operationsende und postoperativ.

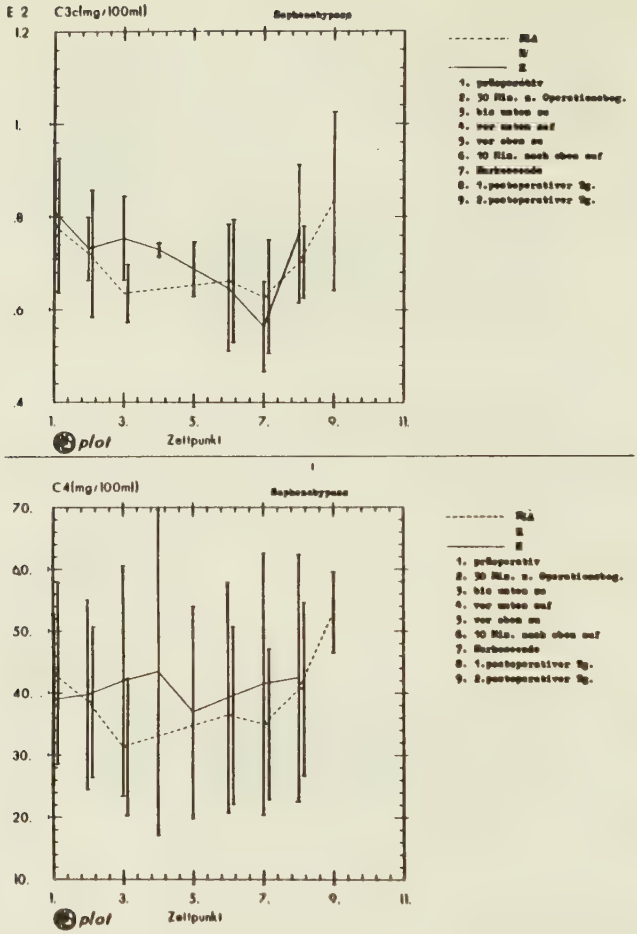


Abbildung 11: Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der Komplementfaktor C3c- und Komplementfaktor C4-Konzentration während und nach Saphenabypassimplantation.
Die Komplementfaktor C3c-Konzentration fällt leicht um 20% intraoperativ ab. Die Komplementfaktor C4-Konzentration bleibt dagegen konstant.

D A N K S A G U N G

Für die guten Ratschläge danke ich Herrn Prof. Dr. M. Zindler, an dessen Institut ich die Arbeit durchführen durfte.

Vor allem Herr Dr. habil. H. J. Wüst hat meine Arbeit dadurch sehr unterstützt, daß er mir stets mit wertvollen Ratschlägen und hilfreicher Diskussion zur Verfügung stand.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Trobisch danke ich für seine unterstützende Kritik und Frau R. Schreier für ihre mühevolle Laborarbeit.

Die Programmerstellung und die statistische Auswertung wurde durch die hilfsbereite Unterstützung von Herrn Dr. O. Richter ermöglicht.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken, die mir in sehr großzügiger Art und Weise mein Studium ermöglicht haben.

L E B E N S L A U F

3. Mai 1950	geboren in Hannover als 2. Kind des Rechtsanwalt und Notars Werner Fiedler und seiner Ehefrau Lisa geborene Hartmann
1957 - 1961	Besuch der Volksschule in Hannover
1961 - 1969	Besuch des neusprachlich mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums, der Tellkampfschule, in Hannover
4. Juni 1969	Reifeprüfung
WS 1969/70 - WS 1972/73	Studium des allgemeinen Maschinenbaus an der Universität Stuttgart
15. September 1972	Diplomvorprüfung
SS 1973 - SS 1981	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf
28. Januar 1980	Ärztliche Prüfung
13. März 1980	Approbation als Arzt
ab 1. Oktober 1980	Assistenzarzt der chirurgischen Klinik des Dominikus-Krankenhauses Düsseldorf